

Ref 4
(Abstract)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 10-120683
 (43) Date of publication of application : 12.05.1998

(51) Int.Cl.

C07D487/14

A61K 31/505

A61K 31/505

(21) Application number : 09-230862
 (22) Date of filing : 27.08.1997

(71) Applicant : POLA CHEM IND INC
 (72) Inventor : NAMIKI TAKAYUKI
 YUASA MASAYUKI
 TAKAKUWA TAKAKO
 ICHINOMIYA SATOSHI
 KAWAZU YUKIO
 KISHII KENICHI
 FUNAYAMA NOBUO
 HARADA MARIKO
 TANEDA KYOKO
 HIYAMA NAOKI
 YAHIRO TOMOAKI
 SUGIO MAYUMI

(30) Priority

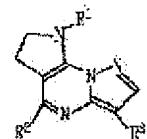
Priority number : 08226944 Priority date : 28.08.1996 Priority country : JP

(54) PYRROLOPYRAZOLOPYRIMIDINE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

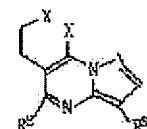
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound which comprises a specific pyrrolopyrazolopyrimidine, has excellent bronchodilation and airways contraction inhibitory action and is useful as a medicine for respiratory diseases with weak action on circulatory organs and reduced in side-effects.

SOLUTION: This compound is a new 1 pyrrolopyrazolopyrimidine represented by formula I [R1 is an alkyl; R2 is H, a halogen, a (substituted) alkyl, a (substituted) amino, carboxyl, an alkoxy carbonyl, carbamoyl, an alkyl carbamoyl; R3 is nitro, amino, a heterocyclic group, a (halogen-substituted) alkylsulfonyl amino, R4CONH (R4 is an alkyl, carboxyl or the like), R5CO (R5 is amino, OH, an alkyl, an alkoxy)] and is useful for prevention and treatment of respiratory diseases. The compound is prepared by reaction of a pyrazolopyrimidine of formula II (X is a halogen) with a compound represented by the formula: NH2-R1.



I



II

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-120683

(43) 公開日 平成10年(1998)5月12日

(51) Int.Cl.⁶
 C 07 D 487/14
 A 61 K 31/505

識別記号
 A C D
 A C F

F I
 C 07 D 487/14
 A 61 K 31/505

A C D
 A C F

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願平9-230862
 (22) 出願日 平成9年(1997)8月27日
 (31) 優先権主張番号 特願平8-226944
 (32) 優先日 平8(1996)8月28日
 (33) 優先権主張国 日本 (JP)

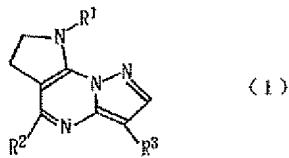
(71) 出願人 000113470
 ポーラ化成工業株式会社
 静岡県静岡市弥生町6番48号
 (72) 発明者 並木 隆之
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
 化成工業株式会社戸塚研究所内
 (72) 発明者 渕浅 雅之
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
 化成工業株式会社戸塚研究所内
 (72) 発明者 高▲桑▼貴子
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
 化成工業株式会社戸塚研究所内
 (74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロロピラゾロピリミジン化合物及びこれを有効成分とする医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式 (1)

【化1】

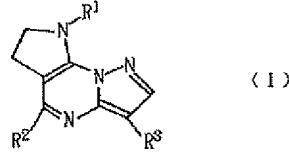


〔式中、R¹ はアルキル基を示し、R² はアミノ基、アルキル基等を示し、R³ は、ニトロ基、アミノ基、複素環式基、アルキルスルホニルアミノ基等を示す〕で表される化合物又はその塩、これを含有する医薬、この化合物の製造法及び製造中間体。

【効果】 この化合物 (1) は、呼吸器疾患の予防・治療に有用である。

ルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を示し、R³はニトロ基、アミノ基、複素環式基、ハロゲンが置換していてもよいアルキルスルホニルアミノ基、R⁴CONH-（ここでR⁴はアルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を示す）、又はR⁵CO-（ここでR⁵はアミノ基、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基又は複素環アミノ基を示す）を示す]で表される化合物に、式NH₂-R¹（ここでR¹は直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基を示す）で表されるアミン類を反応させることを特徴とする次の一般式（1）

【化3】



〔式中、R¹は直鎖、分岐鎖若しくは環状のアルキル基を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を示し、R³はニトロ基、アミノ基、複素環式基、ハロゲンが置換していてもよいアルキルスルホニルアミノ基、R⁴CONH-（ここでR⁴はアルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を示す）、又はR⁵CO-（ここでR⁵はアミノ基、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基又は複素環アミノ基を示す）を示す〕で表されるピロピラゾロピリミジン化合物又はその塩。

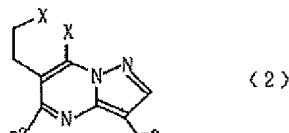
【請求項2】 R¹が炭素数1～10の直鎖、分岐鎖若しくは環状のアルキル基であり；R²が水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀のアルキル基、カルボキシル基又はC₂₋₁₁アルコキシカルボニル基であり；R³がニトロ基、アミノ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子が置換していてもよいC₁₋₁₀アルキルスルホニルアミノ基、R⁴CONH-（ここでR⁴はC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀ハロゲノアルキル基、カルボキシル基又はC₂₋₁₁アルコキシカルボニル基を示す）、又はR⁵CO-（ここでR⁵はアミノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、C₁₋₁₀ハロゲノアルキル基又はテトラゾリルアミノ基を示す）である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 請求項1又は2記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項4】 呼吸器疾患用薬である請求項3記載の医薬。

【請求項5】 次の一般式（2）

【化2】



〔式中、Xはハロゲン原子を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、カルボキシル基、ア

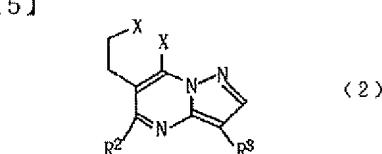
10

20

30

40

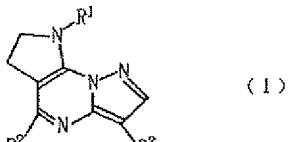
ルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を示し、R³は前記と同じものを示し、Xはハロゲン原子を示す〕で表される化合物とし、これに式N



〔式中、R²及びR³は前記と同じものを示し、Xはハロゲン原子を示す〕で表される化合物とし、これに式N

$H_2 - R^1$ (ここで、 R^1 は直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基を示す) で表されるアミン類を反応させることを特徴とする次の一般式 (1)

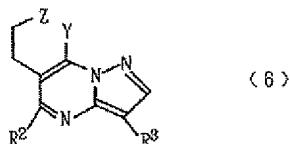
【化6】



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じものを示す〕で表されるピロロピラゾロピリミジン化合物又はその塩の製造法。

【請求項7】 次の一般式 (6)

【化7】



〔式中、 Z は水酸基又はハロゲン原子を示し、 Y は水酸基又はハロゲン原子を示し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を示し、 R^2 はニトロ基、アミノ基、複素環式基、ハロゲンが置換していてもよいアルキルスルホニルアミノ基、 R^1CONH- (ここで R^1 はアルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を示す)、又は R^5CO- (ここで R^5 はアミノ基、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基又は複素環ーアミノ基を示す) を示す〕で表されるピラゾロピリミジン化合物、その互変異性体又はそれらの塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン化合物、この化合物の製造法及び製造中間体、並びにこの化合物を有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】喘息等に代表される呼吸器疾患の予防・治療は、現在、テオフィリンに代表されるキサンチン系気管支拡張剤による気管支拡張が主として行なわれており、その他には、塩酸エフェドリン等のベータ受容体興奮薬を対症的に用いる程度であった。

【0003】しかしながら、上記の薬剤は、何れも副作用が大きく、問題であった。しかし、これらの薬剤に代わる優れた薬剤が見出されていないため、やむをえずこれらの薬剤を投与せざるを得なかった。

【0004】一方、ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン骨格を有する化合物としては、3-シアノ-5-メチルピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン類に優れた血管拡張作用及び気管 (支) 拡張作用のあることが知られている (特公平6-88999号公報)。しかしながら、この化合物は血圧降下作用などの循環器に対する作用と気管 (支) に対する作用の分離が困難であり、気管 (支) に対して選択的に作用する薬剤の開発が望まれていた。

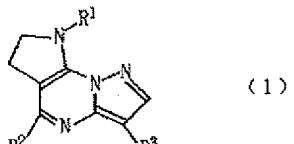
【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は、副作用が少なく、呼吸器疾患の予防・治療効果に優れた医薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】斯かる実情に鑑み本発明者は、呼吸器疾患の予防・治療に有効な化合物を求めて、合成、スクリーニング等鋭意研究を行なったところ、下記一般式 (1) で表される新規化合物又はその塩が、優れた気管 (支) 拡張作用及び気道収縮抑制作用を有し、かつ、循環器に対する作用が弱いので呼吸器疾患の予防・治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、次の一般式 (1)

【0008】

【化8】



【0009】〔式中、 R^1 は直鎖、分岐鎖若しくは環状のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を示し、 R^3 はニトロ基、アミノ基、複素環式基、ハロゲンが置換していてもよいアルキルスルホニルアミノ基、 R^1CONH- (ここで R^1 はアルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を示す)、又は R^5CO- (ここで R^5 はアミノ基、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基又は複素環ーアミノ基を示す) を示す〕で表されるピロロピラゾロピリミジン化合物又はその塩を提供するものである。

【0010】また本発明は上記化合物 (1) 又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0011】更に本発明は、上記化合物 (1) 又はその塩の製造法及び新規な製造中間体を提供するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】上記一般式(1)中、 R^1 で示される直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基としては炭素数1～10のものが好ましく、炭素数2～8のものがより好ましく、炭素数3～7のものが特に好ましい。当該アルキル基のうち、直鎖又は分岐鎖のアルキル基としては、例えはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基等が挙げられるが、このうち、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、tert-ペンチル基(tert-アミル基)、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基が特に好ましい。また、当該環状アルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられるが、このうちシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が特に好ましい。

【0013】 R^2 で示されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、このうちフッ素原子、塩素原子が好ましい。アルキル基としては、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基がより好ましい。当該アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、このうちメチル基、エチル基、イソプロピル基等が特に好ましい。置換基を有するアルキル基としては、アルコキシアルキル基、アラルキルオキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、置換基を有していてもよいアミノアルキル基(例えはアミノアルキル基、モノ若しくはジーアルキルアミノアルキル基、環を構成するヘテロ原子として更に酸素原子若しくは窒素原子を有していてもよい4～7員の環状アミノ置換アルキル基)、ヒドロキシアルキル基が挙げられ、具体的にはメトキシメチル基、エトキシメチル基、ジニトロベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、フェノキシメチル基、アミノメチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、モルホリノメチル基、ビペラジノメチル基、4-メチルピペラジノメチル基、ヒドロキシメチル基等が挙げられる。また置換基を有していてもよいアミノ基としては、アミノ基、モノ又はジアルキルアミノ基、環状アミノ基(例えは、環を構成するヘテロ原子として更に酸素原子又は窒素原子を有していてもよい4～7員の環状アミノ基)、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスル

10

20

30

40

50

ホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいヒドラジノ基が挙げられる。ここでハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。また、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基の置換基としては、 R^1 と同様な直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基等が挙げられる。置換基を有していてもよいアミノ基の具体例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、ピロリジノ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、ビペラジノ基、メタンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ウレイド基、メチルウレイド基、チオウレイド基、メチルチオウレイド基、ヒドラジノ基、メチルヒドラジノ基等が挙げられる。またアルコキシカルボニル基としては、総炭素数2～11のアルコキシカルボニル基が好ましく、総炭素数2～7のアルコキシカルボニル基がより好ましい。当該アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。また、アルキルカルバモイル基としては、総炭素数2～11のアルキルカルバモイル基が好ましく、総炭素数2～7のアルキルカルバモイル基がより好ましい。当該アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0014】 R^3 で示される複素環式基としては、含窒素複素環式基、例えはテトラゾリル基が特に好ましい。ハロゲンが置換していてもよいアルキルスルホニルアミノ基としては、ハロゲンが置換していてもよい炭素数1～10のアルキルスルホニルアミノ基が挙げられ、1～3個のハロゲン原子が置換していてもよい炭素数1～6のアルキルスルホニルアミノ基がより好ましい。当該ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニルアミノ基としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、クロロエタンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0015】 R^4 で示されるアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基がより好ましい。このアルキル基の具体例としては、前記 R^1 で示されるアルキル基と同様のものが挙げられる。 R^4 で示されるハロゲノアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のハロゲノアルキル基が好ましく、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のハロゲノアルキル基がより

好みしい。当該ハロゲノアルキル基の具体例としては、クロロメチル基、クロロエチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。R⁴で示されるアルコキシカルボニル基としては、総炭素数2～11のアルコキシカルボニル基が好みしく、総炭素数2～7のアルコキシカルボニル基がより好みしい。当該アルコキシカルボニル基の具体例としては、前記R²で示されるアルコキシカルボニル基と同様のものが挙げられる。

【0016】R⁵で示されるアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好みしく、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基がより好みしい。当該アルキル基の具体例としては、前記R²で示されるアルキル基と同様のものが挙げられる。R⁶で示されるハロゲノアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のハロゲノアルキル基が好みしく、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のハロゲノアルキル基がより好みしい。当該ハロゲノアルキル基の具体例としては、前記R¹で示されるハロゲノアルキル基と同様のものが挙げられる。またR⁶で示される複素環アミノ基としては、含窒素複素環アミノ基が好みしく、例えばテトラゾリルアミノ基が特に好みしい。

【0017】前記R³で示される基のうち、ニトロ基、アミノ基、アセトアミノ基、トリフルオロアセトアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基、エチルオキサリルアミノ基、オキサリルアミノ基、テトラゾリル基、テトラゾリルカルバモイル基、カルバモイル基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が特に好みしく、このうちニトロ基が更に好みしい。

【0018】化合物(1)の具体的な化合物としては、例えば、8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物1)、8-tert-アミル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物2)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物3)、8-シクロヘキシル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物4)、8-sec-アミノ-8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物5)、3-アミノ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物6)、3-アセチルアミノ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物7)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-

10 一メチル-3-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物8)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-トリフルオロアセチルアミノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物9)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物10)、N-(8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)オキサミン酸(化合物11)、エチル-N-(8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)アミノグリオキシレート(化合物12)、8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-N-(1H-テトラゾール-5-イル)カルボキサミド(化合物13)、8-tert-アミル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-N-(1H-テトラゾール-5-イル)カルボキサミド(化合物14)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物15)、8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物16)、8-tert-アミル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物17)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物18)、5-アミノ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物19)、5-アミノ-8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物20)、エチル-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート(化合物21)、エチル-8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート(化合物22)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物23)、8-sec-ブチル-6,

7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物24)、8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-トリフルオロアセチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物25)、8-tert-アミル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-トリフルオロアセチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物26)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-トリフルオロアセチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物27)、8-シクロヘキシル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-トリフルオロアセチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物28)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-トリフルオロアセチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物29)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物30)、8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物31)、8-tert-アミル-6, 7-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物32)、3-カルボキシ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物33)、8-tert-ブチル-3-カルボキシ-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物34)、8-tert-アミル-3-カルボキシ-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物35)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-N-(1H-テトラゾール-5-イル)カルボキサミド(化合物36)、8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物37)、8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物38)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物39)、8-tert-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物40)、5-クロロ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]

-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物41)、8-sec-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物42)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メトキシメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物43)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-エトキシメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物44)、5-ベンジロキシメチル-8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物45)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-フェノキシメチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物46)、5-アミノメチル-8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物47)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチルアミノメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物48)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-ジメチルアミノメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物49)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-モルホリノメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物50)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-ペラジノメチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物51)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-(4-メチルペラジノメチル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物52)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-ヒドロキシメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物53)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチルアミノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物54)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-エチルアミノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物55)、8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-ジメチルアミノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物56)、8-sec-ブチル-5-ジエチルアミノ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物57)、8-sec-ブチル-5-シクロプロピルアミノ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]

a] ピリミジン(化合物58)、8-sec-ブチル-5-シクロブチルアミノ-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物59)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-ピロリジノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物60)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-ピペリジノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物61)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-モルホリノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物62)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-ピペラジノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物63)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-メタンスルホニルアミノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物64)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物65)、5-ベンゼンゼンスルホニルアミノ-8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物66)、5-アセチルアミノ-8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物67)、5-ベンゾイルアミノ-8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物68)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-ウレイド-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物69)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-メチルウレイド-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物70)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-チオウレイド-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物71)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-メチルチオウレイド-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物72)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-ヒドラジノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物73)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-メチルヒドラジノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物74)、8-sec-ブチル-5-カルバモイル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物75)、エチル8-シクロブ

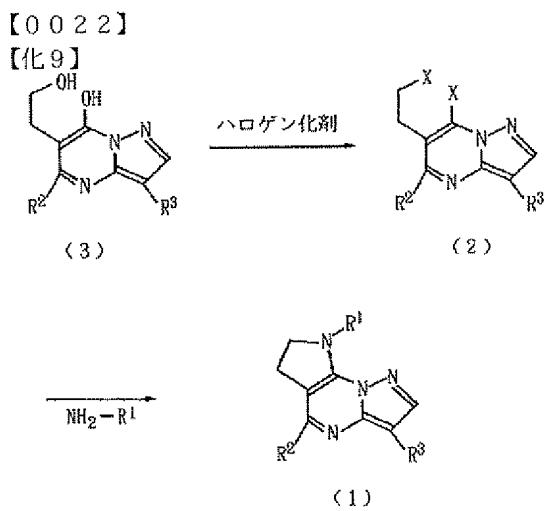
ロピル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート(化合物76)、エチル8-シクロブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート(化合物77)、エチル6、7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート(化合物78)、エチル6、7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート(化合物79)、8-シクロプロピル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物80)、8-シクロブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物81)、6、7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物82)、6、7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物83)、5-アミノ-8-シクロプロピル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物84)、5-アミノ-8-シクロブチル-6、7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物85)、5-アミノ-6、7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物86)、5-アミノ-6、7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物87)、8-sec-ブチル-6、7-ジヒドロ-5-(2', 4'-ジニトロベンジルオキシメチル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物88)等が例示できる。

【0019】また、本発明で用いることのできる塩としては、生理的に許容しうるものであれば特段の限定はされず、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等の鉱酸塩、クエン酸、亜硫酸、フマール酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸塩、炭酸塩等が好ましく例示できる。

【0020】また、本発明化合物(1)は、水和物等の溶媒和物も包含する。

【0021】本発明の化合物(1)は、例えば、次の反応式に従って製造することができる。

13



【0025】 ここで化合物 (3) の互変異性体としては、次の構造のものが挙げられる。

【0026】
【化10】

【0027】 [式中、R² 及びR³ は前記と同じものを示す]

ここで化合物 (3) は、次の方法 (1) 又は方法 (2) により製造することができる。

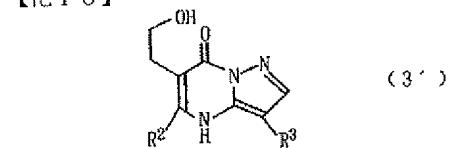
14

* させて閉環せしめれば化合物 (1) を製造することができる。更に一般式 (1) 中のR¹～R³ の基を常法により種々の置換基に変換することもできる。また、化合物 (3) を化合物 (2) に変換した後に、R² やR³ の置換基を他の置換基に変換し、その後化合物 (1) としてもよい。

【0028】 方法 (1) :

【0029】

【化11】



【0030】 [式中、R² 及びR³ は前記と同じものを示す]

すなわち、アミノピラゾール誘導体 (4) とカルボニルラクトン誘導体 (5) とをルイス酸等を触媒として縮合させ、必要に応じてアルカリ処理することにより閉環すれば化合物 (3) を得ることができる。

【0031】 方法 (2) : 化合物 (3) のR² が水酸基である化合物 (3-1) は次の反応式に従って製造することができる。

【0032】
【化12】

【0033】 [式中、R³ は前記と同じものを示す]

ここで化合物 (3) は、次の方法 (1) 又は方法 (2) により製造することができる。

【0034】 すなわち、プロモエタノールを、tert-アブチルジメチルシリルクロリドでtert-アブチルジメチルシリル化した後、ナトリウムエトキシド等のアルカリの存在下、マロン酸ジエチルを縮合させ、次いでこれをアミノ

30

<img alt="Reaction scheme for the synthesis of compound (3-1). Compound (3) reacts with Br-CH2-CH2-Br to form a bis-bromo intermediate. This intermediate then reacts with TBDMSCl to form a bis-TBDMS-protected intermediate. Finally,

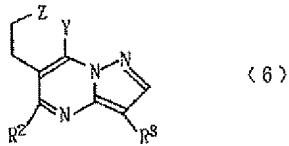
ピラゾールと反応させれば、R² が水酸基である化合物（3）を得ることができる。

【0035】化合物(3)にハロゲン化試薬を作用させれば、ジハロゲン体(2)を得ることができる。ここで用いるハロゲン化試薬として特に限定されないが、例えばオキシ塩化リンなどが挙げられる。ハロゲン化試薬は化合物(3)に対して通常1.0~10.0モル、好ましくは2.0~5.0モル用いられる。反応に用いる溶媒は非水溶媒であれば、特に限定されず、具体的には、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどが挙げられる。またハロゲン化試薬が液体の場合、無溶媒で反応を行うことも可能である。反応の進行を促進するために塩基性触媒の使用が可能である。また、窒素気流下反応させて行っても良い。反応温度については溶媒、ハロゲン化試薬、触媒の物性によって異なるが、加熱還流が好ましい。反応の後処理及び精製については一般的な方法に従って行えばよい。ただし、場合によりR²、R³の分解に留意する必要がある。なお、R²が水酸基である化合物(3)にオキシハロゲン化リンを作用させると、R²がハロゲン原子である化合物(2)を得ることができる。そしてR²及び/又はR³を種々の置換基に変換することもできる。

【0036】上記一般式(2)及び(3)の化合物を含む下記一般式(6)

〔0037〕

【化 1 3】



【0038】〔式中、Zは水酸基又はハロゲン原子を示し、Yは水酸基又はハロゲン原子を示し、R²及びR³は前記と同じ〕で表されるピラゾロピリミジン誘導体又はその互変異性体は、新規化合物であり、本発明化合物(1)の製造中間体として重要な化合物である。

【0039】この化合物(6)においてZは水酸基又は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示すが、ハロゲン原子の中では塩素原子が好ましい。Yは水酸基又は上記のハロゲン原子を示すが、ハロゲン原子の中では塩素原子が好ましい。これらの化合物(6)を例示するならば、例えば、7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、エチル 6-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オン-3-カルボキシレート、エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート、エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート等である。

a] ピリミジン-3-カルボキシレート、エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート、エチル 5-t-ブチル-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート、メチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート、n-ブロピル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート、t-ブチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート、エチル 7-ブロモ-6-(2-ブロモエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート、メチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート、n-ブチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート、t-ブチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート、6-(2-クロロエチル)-5, 7-ジクロロ-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-(2', 4'-ジニトロベンジルオキシメチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン等が挙げられる。

【0040】本発明化合物(1)は、ジハロゲン体(2)に、アミン類[NH₂-R¹]を反応させ閉環せしめた後、所望によりR²及び/又はR³を種々の置換基に変換することにより製造することができる。

【0041】ここでアミン類は、ジハロゲン体(2)に対して通常0.1~10.0モル、好ましくは1.0~2.5モル用いられる。反応の縮合剤としては3級有機アミン、無機塩基が用いられ、具体的に例示すればトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウムなどが挙げられる。これらの縮合剤は一般式(2)で表される化合物に対して通常0.5~30.0モル、好ましくは2.0~5.0モル用いられる。また、原料アミンであるR¹-NH₂を大過剰用いることにより縮合剤を不要とすることもできる。反応に用いる溶媒は2つの原料を溶解させることのできる非水溶媒であれば、特に限定されず、具体的には、N, N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどが挙げられる。溶媒の使用量は、具体的にはこれら原料化合物に対して5~100倍量あればよい。またこれらの溶媒は単独で用いることも可能であるし、2種以上を組み合わせて用いることも可能である。溶媒の選択は、原料化合物及び縮合剤の物性に適合させて行えばよい。本製造法の反応温度について

は室温~沸点付近の温度まで何れの温度でも良いが、好ましいのは室温である。本製造法の反応時間は種々の条件により異なるが30分~30日間を要する。反応の後処理と精製法については一般的な方法、例示すれば水によるクエンチ、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等を適切に組み合わせてやればよい。一般式(1)で表される化合物が得られた後に置換基R²、R³に関しては還元、加水分解等の様々な化学変換を行うことが可能である。

【0042】化合物(1)は、極性又は非極性溶媒中で酸と混合する等の常法により塩とすることができます。かくして得られた化合物(1)又はその塩は、カラムクロマトグラフィーや再結晶などの通常の方法により、精製することができる。

【0043】化合物(1)又はその塩は、後記試験例に示すように優れた気管支拡張作用及び気道収縮抑制作用を有し、かつ循環器系に及ぼす作用が弱いので、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎等の呼吸器系疾患治療・予防用の医薬として有用である。

【0044】化合物(1)又はその塩はそれ自体で医薬として用いることもできるが、通常医薬として用いられている種々の剤型(組成物)とすることもできる。この様な剤型としては、インハレーション剤、注射剤、経口投与剤、経直腸投与剤等が挙げられる。

【0045】これらの剤型の本発明の医薬には、化合物(1)又はその塩以外に通常製剤化のために用いられている任意成分を含有することができる。この様な任意成分としては、例えば、賦形剤、結合剤、被覆剤、滑沢剤、糖衣剤、崩壊剤、增量剤、矯味矯臭剤、乳化・可溶化・分散剤、安定剤、pH調整剤、等張剤等が例示できる。また、本発明の医薬はこれら以外に通常呼吸器疾患の治療や予防で用いられている既知の薬物、例えば、テオフィリン等を含有することも可能である。本発明の医薬は、これらの成分を用いて常法に従って製造することができる。

【0046】本発明の医薬の好ましい投与量は、症状、疾病的種類、性別、年齢、体格等によって異なるが、化合物(1)又はその塩として一般的に成人1日あたり1~1000mgが好ましく、これを1日一回ないし数回に分けて投与することが好ましい。

【0047】

【発明の効果】本発明化合物(1)又はその塩は、優れた気管(支)拡張作用及び気道収縮抑制作用を有し、しかも循環器系に対する作用が弱いので喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎等の呼吸器疾患の予防・治療に有用である。

【0048】

【実施例】以下、実施例を挙げて更に詳細に本発明を説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【0049】参考例1

3- { [1- (テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル) エチリデン] アミノ} ピラゾールの製造：3-アミノピラゾール0. 83 g (10. 00 mmol)、2-アセチル- γ -ブチロラクトン1. 92 g (15. 00 mmol) を乾燥エタノール12 mlに溶解し、これに室温で攪拌しながら、ボロントリフルオリドメタノールコンプレックス0. 1 mlを加え、続いて同条件下で4時間攪拌した。析出してきた固体を濾取し、エタノールで洗い、風乾し、目的物を1. 34 g (收率69. 4%) 得た。

【0050】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
2. 45 (3H, s), 2. 86 (2H, t, J = 7. 8 Hz), 4. 27 (2H, t, J = 7. 8 Hz), 6. 07 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 6. 67 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 10. 00 (1H, s), 12. 46 (1H, br s)

【0051】参考例2

6- (2-ヒドロキシエチル) -5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7 (4H) -オンの製造：
3- { [1- (テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル) エチリデン] アミノ} ピラゾール1. 17 g (6. 04 mmol) を水7. 5 mlに懸濁し、これにトリエチルアミン0. 73 g (7. 23 mmol) を加え、油浴温100°Cにて2時間攪拌した。その後、氷-水で冷却し、攪拌しながら濃塩酸を加え、pH 2付近とし (固体析出)、更に飽和重曹水を加えてpH 4付近とした。不溶固体を濾取し、水で数回洗い、風乾し、目的物を1. 06 g (收率90. 6%) 得た。

【0052】¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, ppm)
2. 38 (3H, s), 2. 81 (2H, t, J = 6. 5 Hz), 3. 74 (2H, t, J = 6. 5 Hz), 5. 97 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

【0053】参考例3

7-クロロ-6- (2-クロロエチル) -5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの製造：6- (2-ヒドロキシエチル) -5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7 (4H) -オン5. 30 g (27. 46 mmol) にトリエチルアミン8. 5 ml (d = 0. 726, 6. 1, 10 mmol) を加え、これに氷冷、窒素雰囲気下攪拌しながらオキシ塩化リン8. 5 ml (d = 1. 645, 9. 1, 19 mmol) を2分要し滴下し、続いて油浴温100°Cにて1時間攪拌した。その後氷-水で冷却し、反応液をクロロホルム100 mlに溶かし、氷-水500 mlに注いだ。よく振とう後、クロロホルム層を分離し、水層は更にクロロホルムで抽出し (100 ml×2)、全クロロホルム層は合わせて硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) に付し、目的物を3. 78 g (收率59. 8%) 得た。

(11) 20
20

【0054】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
2. 71 (3H, s), 3. 35 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 3. 76 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 6. 67 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 15 (1H, d, J = 2. 4 Hz)

【0055】実施例1

7-クロロ-6- (2-クロロエチル) -5-メチル-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの製造：濃硫酸4.6 mlに氷-水-塩系で冷却下、窒素雰囲気下攪

10 担しながら90%硝酸2.3 mlを3分30秒要して滴下し、続いて-5°C付近で攪拌しながら7-クロロ-6- (2-クロロエチル) -5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン5. 0 g (21. 74 mmol) を固体のまま少しづつ10分30秒要して加え、-5~5°Cで5時間攪拌した。その後氷-水800 mlに反応液を注ぎ、約45分攪拌し、析出してきた固体を濾取し、水で数回洗い、風乾し、目的物を5. 65 g (收率94. 5%) 得た。

【0056】m. p.

20 172. 1~174. 2°C
IR (KBr 錠剤, cm⁻¹)
1620, 1502, 1481, 1403, 1383, 1315, 1213

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

2. 91 (3H, s), 3. 43 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 83 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 8. 80 (1H, s)

【0057】実施例2

化合物1 (R¹ : tert-ブチル、R² : メチル、R³ : ニトロ) の製造：
8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの製造：7-クロロ-6- (2-クロロエチル) -5-メチル-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン1. 75 g (6. 36 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド18 mlに溶解し、これにtert-ブチルアミン0. 93 g (12. 72 mmol)、トリエチルアミン1. 61 g (15. 94 mmol) を順次加え室温で6時間攪拌した。その後反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (150 ml×2)。全酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1) に付し、エタノールより再結晶し、目的物を0. 78 g (收率44. 6%) 得た。

【0058】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 71 (9H, s), 2. 47 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J = 9. 2 Hz), 4. 09 (2H, t, J = 9. 2 Hz), 8. 61 (1H, s)

50 【0059】実施例3

21

化合物2 (R^1 : tert-アミル、 R^2 : メチル、 R^3 : ニトロ) の製造: 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとtert-アミルアミンより実施例2と同様に化合物2を収率37.8%で得た。

【0060】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.89 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.64 (6H, s), 2.27 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s)

【0061】実施例4

化合物3 (R^1 : シクロペンチル、 R^2 : メチル、 R^3 : ニトロ) : 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとシクロペンチルアミンより実施例2と同様に化合物3を収率82.9%で得た。

【0062】IR (KBr 錠剤, cm^{-1})
1626, 1617, 1492, 1394, 1234, 1196

m. p.

228~234°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
1.60~1.85 (6H, m), 1.90~2.10 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.16 (2H, t, $J=8.9\text{ Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=8.9\text{ Hz}$), 5.81 (1H, m), 8.56 (1H, s)

【0063】実施例5

化合物4 (R^1 : シクロヘキシル、 R^2 : メチル、 R^3 : ニトロ) の製造: 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとシクロヘキシルアミンより実施例2と同様に化合物4を収率76.6%で得た。

【0064】IR (KBr 錠剤, cm^{-1})
1622, 1613, 1491, 1454, 1441, 1397, 1245, 1231, 1199

m. p.

256.8~258.1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
1.00~1.30 (1H, m), 1.35~2.00 (9H, m), 2.46 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 5.15~5.35 (1H, m), 8.57 (1H, s)

【0065】実施例6

化合物5 (R^1 : sec-ブチル、 R^2 : メチル、 R^3 : ニトロ) の製造: 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとsec-ブチルアミンより実施例2と同様に化合

物5を収率74.3%で得た。

【0066】IR (KBr 錠剤, cm^{-1})
1626, 1614, 1488, 1443, 1397, 1229, 1200, 1180

m. p.

257.9~260.1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.55~1.75 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.17 (2H, t, $J=9.2\text{ Hz}$), 3.73~3.95 (2H, m), 5.50~5.68 (1H, m), 8.58 (1H, s)

【0067】実施例7

化合物6 (R^1 : シクロペンチル、 R^2 : メチル、 R^3 : アミノ) の製造: 化合物3を0.287g秤取り、これに無水塩化スズ(11)0.95g及び乾燥エタノール2mlを加え、窒素雰囲気下70~80°Cで1時間50分攪拌した。氷水で冷却し、水冷攪拌下酢酸エチル20mlと飽和重層水30mlをそそぎ込み、不溶物を除去し酢酸エチルで数回洗浄し、濾液と合わせ酢酸エチル層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層をすべて合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を溜去し、残渣を酢酸エチルより再結晶し、化合物6を0.114g(収率44.4%)得た。

【0068】IR (KBr 錠剤, cm^{-1})
3378, 1578, 1561, 1332

m. p.

134~134.5°C

【0069】実施例8

化合物7 (R^1 : シクロペンチル、 R^2 : メチル、 R^3 : アセチルアミノ) の製造: 化合物3を0.20g秤取り、酢酸1.8mlに溶かし、還元鉄0.13gを個体のまま一度に加え、繰り返して窒素雰囲気下、100°Cで1時間30分加熱攪拌した。その後酢酸を溜去し、残渣にクロロホルム10mlを加え、これを飽和重曹水30mlに注いだ。不溶物を溜去し濾液のクロロホルム層を分離した。水層は更にクロロホルムで抽出し、全クロロホルム層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去し、化合物7を0.20g(収率95.2%)得た。

【0070】IR (KBr 錠剤, cm^{-1})
3234, 1633, 1582, 1558, 1530, 1329, 1250, 1166

m. p.

22

233~234°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 60~1. 80 (6H, m), 1. 85~2. 05 (2H, m), 2. 19 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 3. 08 (2H, t, J=9. 2Hz), 3. 82 (2H, t, J=9. 2Hz), 5. 93~6. 10 (1H, m), 8. 28 (1H, br s), 8. 58 (1H, s)

【0071】実施例9

化合物8 (R¹:シクロペンチル、R²:メチル、R³:トリフルオロメタンスルホニルアミノ)の製造: 化合物6 0. 1gを2mlの乾燥塩化メチレンに溶かし、氷水冷下窒素雰囲気で、攪拌しながら、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0. 13gを2mlの乾燥塩化メチレンに溶かしたもの滴下し、このまま25分間攪拌を続けた。クロロホルム-冷飽和重曹水に注ぎ、クロロホルム層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0→100:1)で精製し、化合物8を0. 13g(収率86. 7%)を得た。

【0072】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1636, 1300, 1203, 1163

m. p.

178~179°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 62~1. 87 (6H, m), 1. 90~2. 10 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 3. 11 (2H, t, J=8. 6Hz), 3. 96 (2H, t, J=8. 6Hz), 5. 95~6. 10 (1H, m), 7. 98 (1H, s)

【0073】実施例10

化合物9 (R¹:シクロペンチル、R²:メチル、R³:トリフルオロアセチルアミノ)の製造: 化合物6 0. 257gを4. 5mlの乾燥ピリジンに溶かし、窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、トリフルオロ酢酸無水物の0. 42mlを滴下し、このまま1時間10分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶解させ、これを水30mlに注いだ。飽和重曹水でアルカリ性にした後、クロロホルム層を分離した。硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣を酢酸エチルより再結晶し化合物9を0. 129g(収率36. 5%)を得た。

【0074】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1702, 1628, 1605, 1318, 1307, 1209, 1192, 1154

m. p.

175~176°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 60~1. 85 (6H, m), 1. 85~2. 10 (2H, m), 2. 33 (3H, s), 3. 10 (2H, t, J=9. 2Hz), 3. 85 (2H, t, J=

9. 2Hz), 5. 90~6. 08 (1H, m), 8. 63 (1H, s)

【0075】実施例11

化合物10 (R¹:シクロペンチル、R²:メチル、R³:メタンスルホニルアミノ)の製造: 0. 14gの化合物6を2mlの乾燥塩化メチレンに溶かし、氷冷窒素雰囲気下、攪拌しながら、トリエチルアミン0. 2mlを加え、更にメタンスルホニルクロリド75mgの2ml乾燥塩化メチレン溶液を滴下した。氷冷窒素雰囲気下で30分攪拌しクロロホルム5ml、冷水30mlに注ぎ、クロロホルム層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)で精製しエタノールより再結晶して、化合物10を0. 105g(収率58. 3%)を得た。

【0076】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)1618, 1595, 1542, 1323, 1149
m. p.

172~174°C

20 ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 60~1. 85 (6H, m), 1. 85~2. 05 (2H, m), 2. 35 (3H, s), 3. 04 (3H, s), 3. 08 (2H, t, J=9. 9Hz), 3. 82 (2H, t, J=9. 9Hz), 5. 90~6. 05 (1H, m), 8. 04 (1H, s)

【0077】実施例12

化合物12 (R¹:シクロペンチル、R²:メチル、R³:エチルオキサリルアミノ)の製造: 0. 257gの化合物6を4mlの乾燥塩化メチレンに溶かし、氷冷窒素雰囲気下、攪拌しながら、トリエチルアミン0. 37mlを加え、更にエチルオキサリルクロリド164mgの2ml乾燥塩化メチレン溶液を滴下した。氷冷窒素雰囲気下で60分攪拌しクロロホルム10ml、冷水50mlに注ぎ、クロロホルム層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)で精製しエタノールより再結晶して、化合物12を0. 271g(収率75. 9%)を得た。

40 【0078】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

3400, 1764, 1702, 1625, 1609, 1504

m. p.

185~186°C

50 ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 43 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 60~1. 85 (6H, m), 1. 85~2. 05 (2H, m), 2. 35 (3H, s), 3. 10 (2H, t, J=9. 0Hz), 3. 83 (2H, t, J=9. 0Hz), 4. 42 (2H, q, J=7. 0Hz), 5. 90~6. 06 (1H, m), 8. 69 (1H, s),

9. 32 (1H, br s)

【0079】実施例13

化合物11 (R^1 : シクロペンチル、 R^2 : メチル、 R^3 : オキサリルアミノ) の製造: 化合物12の0.34gをメタノール6.8mlに懸濁し、これに氷冷窒素雰囲気下攪拌しながら1N-水酸化ナトリウム水溶液1.3mlを加え、氷冷窒素雰囲気下攪拌を1時間続けた。更に、水6mlを加え、室温で8時間30分攪拌した。メタノール20mlを加え攪拌した後、不溶物を濾取し乾燥させ300mlの熱エタノールに溶解させ濾過し、溶媒を留去した後エタノール15mlを加え、更に1N-塩化水素水溶液を加えてpHを3付近とした。析出固体を濾取し、乾燥させて化合物11を0.17g(収率54.8%)得た。

【0080】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

3235, 2800~2350, 1681, 1625, 1547, 1496, 1346, 1296, 1173

m. p.

255~255.5°C

【0081】実施例14

化合物13 (R^1 : tert-ブチル、 R^2 : メチル、 R^3 : N-(1H-テトラゾール-5-イル)カルボキサミド) の製造: 後記実施例に記載の化合物34を380mg秤取り、乾燥DMF3mlを加え、これに280mgの1,1'-カルボニルジイミダゾールを加え、90°Cで30分攪拌し、結晶が溶解した状態で5-アミノ-1H-テトラゾール170mgを加えた。更に90°Cで3時間攪拌を行い、その後反応液を0°Cに冷却し、水を加えた後、濃塩酸にて、酸性にした。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応液を中和し、析出した結晶を濾取し乾燥させた。この結晶をクロロホルムで洗浄し、更に乾燥させ、化合物13を180mg得た。(収率38.2%)

【0082】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1667, 1580, 1502, 1303, 1201

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm)1.50 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.84 (2H, t, J =8.9Hz), 3.95 (2H, t, J =8.9Hz), 8.42 (1H, s), 11.59 (1H, s), 15.80 (1H, br s)

【0083】実施例15

化合物14 (R^1 : tert-アミル、 R^2 : メチル、 R^3 : N-(1H-テトラゾール-5-イル)カルボキサミド) の製造: 後記実施例に記載の化合物35 400mgより、実施例14と同様に化合物14を280mg(収率60.0%)得た。

【0084】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1666, 1578, 1501, 1297, 1200

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm)0.90 (3H, t, J =7.3Hz), 1.67 (6

50

9, s), 2.33 (2H, q, J =7.3Hz), 2.45 (3H, s), 3.09 (2H, t, J =8.9Hz), 4.13 (2H, t, J =8.9Hz), 8.46 (1H, s), 11.89 (1H, s), 15.60 (1H, br s)

【0085】実施例16

化合物15 (R^1 : シクロペンチル、 R^2 : メチル、 R^3 : 1H-テトラゾール-5-イル) の製造: 3-シアノ-8-シクロペンチル-5-メチル-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.62g、アジ化ナトリウム0.45g、酢酸アンモニウム0.51gに乾燥DMF21mlを加え、窒素雰囲気下160°Cで9時間攪拌した。途中適宜アジ化ナトリウム0.45gと酢酸アンモニウム0.51gを加えた。氷水冷下攪拌しながら水30mlを加え、濃塩酸を加えpHを1とした後、飽和重曹水でpH4~5にした。クロロホルムで抽出し乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒クロロホルム:メタノール=10:0→30:1)で精製し、化合物15を0.54g(収率28.7%)得た。

【0086】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1625, 1581, 1322, 1259, 1201

m. p.

266.5°C~267.5°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)1.60~1.85 (6H, m), 1.85~2.10 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.14 (3H, t, J =9.2Hz), 3.90 (3H, t, J =9.2Hz), 5.54 (1H, br s), 5.80~6.00 (1H, m), 8.57 (1H, s)

【0087】実施例17

化合物16 (R^1 : tert-ブチル、 R^2 : メチル、 R^3 : 1H-テトラゾール-5-イル) の製造: 8-tert-ブチル-3-シアノ-5-メチル-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.38gより実施例16と同様にして化合物16を0.42g(収率26.1%)得た。

【0088】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1627, 1560, 1245, 1196

40 m. p.

270°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:DMSO- d_6 =4:1, ppm)1.75 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.06 (2H, t, J =8.9Hz), 4.08 (2H, t, J =8.9Hz), 5.90 (1H, br s), 8.51 (1H, s)

【0089】実施例18

化合物17 (R^1 : tert-アミル、 R^2 : メチル、 R^3 : 1H-テトラゾール-5-イル) の製造: 8-tert-ア

ミルー3-シアノ-5-メチル-8H-ビロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン1. 40 g より実施例16と同様にして化合物17を0. 46 g (收率28. 4%) 得た。

【0090】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1633, 1569, 1256, 1186

m. p.

246°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm)

0. 86 (3H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 1. 64 (6H, s), 2. 31 (2H, q, $J=7. 3\text{ Hz}$), 2. 40 (3H, s), 3. 04 (2H, t, $J=8. 7\text{ Hz}$), 4. 09 (2H, t, $J=8. 7\text{ Hz}$), 8. 54 (1H, s)

【0091】実施例19

化合物18 (R^1 :シクロペンチル、 R^2 :メチル、 R^3 :カルボキサミド) の製造: 3-シアノ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ビロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン0. 53 g にエタノール2mlを加え、更に水2mlに溶解させた水酸化ナトリウム0. 58 g を加え、窒素雰囲気下8時間加熱還流した。冷却後、水30mlを加え、不溶固体を濾取し、風乾して化合物18を0. 33 g (收率57. 9%) 得た。

【0092】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

3334, 3135, 1656, 1616, 1590, 1518, 1465, 1330, 1259, 1196

m. p.

280°C以上

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

1. 58~1. 85 (6H, m), 1. 85~2. 05 (2H, m), 2. 35 (3H, s), 3. 11 (3H, t, $J=8. 9\text{ Hz}$), 3. 85 (3H, t, $J=8. 9\text{ Hz}$), 5. 45 (1H, br s), 5. 85~6. 00 (1H, m), 8. 36 (1H, br s), 8. 45 (1H, s)

【0093】実施例20

化合物19 (R^1 :シクロペンチル、 R^2 :アミノ、 R^3 :ニトロ) の製造: 後記実施例に記載の化合物23の1. 2 g を18mlの乾燥アセトンに懸濁させ、氷冷窒素雰囲気下攪拌しながらトリエチルアミン0. 65mlを加えた。続いてクロロ炭酸エチル0. 47 g を2mlの乾燥アセトンに溶解させ、滴下し1時間攪拌した。このままの条件下でアジ化ナトリウム0. 54 g を水2mlに溶かして滴下し1時間攪拌を続けた後、2時間放置した。この反応物を水200mlに注ぎ、不溶物を濾取し、水で洗った。これをトルエン25mlに懸濁させ125°Cで4時間加熱攪拌した。これを氷水で冷却後、クロロホルム120mlを加え溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒: クロロホルム: メタノール=100:0→100:1) で精製し濃縮した。残渣をクロロホルム100mlに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。塩酸層は重曹にてアルカリ性にし、クロロホルムで抽出し化合物19を0. 74 g (收率67. 9%) 得た。

【0094】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

3487, 3310, 3210, 1624, 1583, 1400, 1258, 1214

m. p.

279~280°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

1. 60~1. 85 (6H, m), 1. 85~2. 05 (2H, m), 2. 97 (2H, t, $J=8. 9\text{ Hz}$), 3. 86 (3H, t, $J=8. 9\text{ Hz}$), 5. 60~5. 80 (1H, m), 5. 72 (2H, br s), 8. 42 (1H, s)

【0095】実施例21

化合物20 (R^1 :sec-ブチル、 R^2 :アミノ、 R^3 :ニトロ) の製造: 後記実施例に記載の化合物24を原料として、実施例20と同様の操作で化合物20を製造した。收率45. 8%

【0096】IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1640, 1625, 1580, 1399, 1256

m. p.

201. 5~203. 1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 92 (3H, t, $J=7. 6\text{ Hz}$), 1. 25 (3H, d, $J=6. 5\text{ Hz}$), 1. 45~1. 75 (2H, m), 2. 98 (2H, t, $J=8. 9\text{ Hz}$), 3. 79 (2H, s, $J=8. 9\text{ Hz}$), 5. 41 (1H, s, $J=6. 5\text{ Hz}$), 6. 14 (2H, br s), 8. 40 (1H, s)

【0097】参考例4

エチル(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル)グリオキシレートの製造: モレキヤラーシーブス乾燥済エタノール500mlに金属ナトリウム25. 80 g を加えて溶解させた。次いで、蔥酸ジエチル148. 21 g を加え、反応系を-15~-10°Cに冷却した。この温度を保ちながら γ -ブチロラクトン88. 79 g のエタノール60ml溶液を滴下し、2時間攪拌を行った後、室温で16時間攪拌を行った。反応液は氷水1Lにあけ、濃塩酸でpH=4~5に調整し、クロロホルム抽出を行った。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥を行い、溶媒を減圧留去した。ここで得られた粗生成物を減圧蒸留し、150~160°C (5~6mmHg) の留分を目的物として得た。微黄色液体156. 21 g。收率83. 1%。

【0098】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

1. 39 (3H, t, $J=7. 4\text{ Hz}$), 3. 30 (2H, t, $J=7. 4\text{ Hz}$), 4. 37 (2H, q, $J=$

7. 4 Hz), 4. 50 (2H, t, J = 7. 4 Hz), 10. 92 (1H, br)

【0099】実施例22

エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートの製造: 3-アミノピラゾール8. 12 g (97. 70 mmol) の3.2 ml酢酸溶液に室温で攪拌しながら合成ゼオライトA-4パウダー8. 12 gを加え、更に氷冷攪拌下、参考例4で得たエチル(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル)グリオキシレート8. 19 g (97. 78 mmol) の4.0 ml酢酸溶液を2分要し滴下し、続いて室温で4時間攪拌した。その後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム1.50 mlに溶解し、水7.00 mlに注ぎ、よく振とう後クロロホルム層を分離し、水層は更にクロロホルムで抽出し(1.50 ml×2)、全クロロホルム層は合わせて硫酸ナトリウム乾燥後溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し、精製しエチル6-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オノン-5-カルボキシレートを5.36 g得た。これにオキシ塩化リン7 ml (d = 1.645, 75.10 mmol) を加え、窒素雰囲気下、油浴温100.0°Cで40分攪拌し、続いて室温付近まで冷却し、これにトリエチルアミン7 ml (d = 0.726, 50.32 mmol) を加えて、油浴温100.0°Cで30分攪拌した。その後氷-水で冷却し、クロロホルム1.00 mlを加えて、氷-水6.00 mlに注ぎ、よく振とう後にクロロホルム層を分離し、水層は更にクロロホルムで抽出し(1.00 ml×2)、全クロロホルム層は合わせて、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し、エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートを3.60 g得た。無水酢酸1.2 mlに氷冷攪拌下9.0%硝酸1.60 ml、濃硫酸1滴を順次加え、続いて-10°Cに冷却した。これにエチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート3.60 gの4.30 ml無水酢酸溶液を-5~0°Cに保ちながら滴下した。同条件下で20分攪拌した後、氷-水3.00 mlに注ぎ、酢酸エチル4.00 mlで抽出した。有機層を飽和重曹水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5、クロロホルム)に付し、目的物を2.49 g(収率7.6%)を得た。

【0100】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 49 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 3. 61 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 85 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 4. 56 (2H, q, J = 7. 3 H

z), 8. 93 (1H, s)

【0101】実施例23

エチル 8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートの製造(化合物21) (その1): エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート1.16 g (3.48 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド1.2 mlに溶解し、シクロペンチルアミン2.4 ml (d = 0.863, 24.32 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。その後、反応液を氷-水に注ぎ、不溶固体を濾取し、水で洗い、風乾し、目的物を1.15 g (収率95.7%) 得た。

【0102】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 47 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 65~1. 90 (6H, m), 1. 95~2. 15 (2H, m), 3. 58 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 4. 00 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 4. 46 (2H, q, J = 7. 3 Hz), 5. 85~6. 05 (1H, m), 8. 67 (1H, s)

【0103】実施例24

化合物21 (R¹: シクロペンチル、R²: エトキシカルボニル、R³: ニトロ) の製造(その2): エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート3.6 g を乾燥DMF4.8 mlに溶解させ、窒素雰囲気下室温で攪拌しながら、シクロペンチルアミン7.3 mlを加え1時間20分攪拌した。反応物を氷水2.50 mlに注ぎ、不溶物を濾取し、風乾してエチル 8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートを3.20 g (収率85.3%) 得た。この1.16 g を、濃硫酸7.8 mlと9.0%硝酸3.9 mlを混合して調整した混酸に-5~0°Cで攪拌しながら少しづつ加えた。5分間同条件下で攪拌した後反応液を氷水2.00 mlに注ぎ、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し化合物21を0.76 g (収率57.0%) 得た。

【0104】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 47 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 65~1. 90 (6H, m), 1. 95~2. 15 (2H, m), 3. 58 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 4. 00 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 4. 46 (2H, q, J = 7. 3 Hz), 5. 85~6. 05 (1H, m), 8. 67 (1H, s)

【0105】実施例25

化合物22 (R¹: sec-ブチル、R²: エトキシカルボニル、R³: ニトロ) の製造: エチル 7-クロロ-6

—(2-クロロエチル)-3-ニトロピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジン-5-カルボキシレートとsec-ブチルアミンより、実施例23と同様に化合物22を得た。(収率90.1%)

【0106】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.37 (3H, d, J=6.5Hz), 1.47 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64~1.80 (2H, m), 3.58 (3H, t, J=7.3Hz), 3.82~4.04 (2H, m), 4.46 (2H, q, J=7.0Hz), 5.73 (1H, s, J=6.5Hz), 8.67 (1H, s)

【0107】実施例26

化合物23 (R¹:シクロペンチル、R²:カルボキシル、R³:ニトロ)の製造:化合物21の2.05gをテトラヒドロフラン30ml、メタノール10mlに懸濁し、氷水冷下0.5N-水酸化ナトリウム水溶液20mlを滴下し15分放置し、更に0.5N-水酸化ナトリウム水溶液20mlを滴下した。氷水冷下15分放置し5分間超音波処理をして濃硫酸を加えpHを3にした。水20mlを加えて不溶物を濾取し水洗し乾燥させて化合物23を1.21g(収率64.2%)を得た。

【0108】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1.50~2.00 (8H, m), 3.40 (2H, t, J=8.6Hz), 3.99 (2H, t, J=8.6Hz), 5.78 (1H, q, J=8.0Hz), 8.93 (1H, s)

【0109】実施例27

化合物24 (R¹:sec-ブチル、R²:カルボキシル、R³:ニトロ)の製造:実施例26と同様に化合物22を処理して、化合物24を得た。(収率85.7%)

【0110】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.29 (3H, d, J=6.5Hz), 1.50~1.80 (2H, m), 3.42 (3H, t, J=8.9Hz), 3.80~4.04 (2H, m), 5.45~5.65 (1H, m), 8.93 (1H, s), 13.56 (1H, br s)

【0111】実施例28

化合物25 (R¹:tert-ブチル、R²:メチル、R³:トリフルオロアセチル)の製造:7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジン500mg (2.17mmol)を乾燥ジメチルホルムアミド9mlに溶解し、これにtert-ブチルアミン191mg (2.61mmol)、トリエチルアミン660mg (6.53mmol)を順次加え、室温で172時間攪拌した。反応液を水50mlに注ぎ、数分攪拌した後、クロロホルムで抽出した(10ml×4)。全クロロホルム層を合わせ、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣を酢酸エチル20mlに溶解し、飽和食塩水で洗い(50ml

×6)、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:n-ヘキサン=8:2)に付し、8-tert-ブチル-6,7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを0.24g(収率47.9%)を得た。

【0112】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)
1593, 1558, 1498, 1313, 1250, 1209, 749

10 m. p.

143.5~145.5°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.73 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=9.0Hz), 3.95 (2H, t, J=9.0Hz), 6.28 (1H, d, J=2.7Hz), 7.92 (1H, d, J=2.7Hz)

20 【0113】この8-tert-ブチル-6,7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン0.24gを乾燥塩化メチレン2.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸無水物0.3mlを加え7時間攪拌した。反応液をクロロホルム10mlと水50mlに注ぎ、飽和重曹水でアルカリ性にし、有機層を分離した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、エタノールから再結晶し、化合物25を0.20g(収率58.5%)を得た。

【0114】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1672, 1596, 1583, 1503, 1222, 1184, 1157, 1123, 883, 730

30 m. p.

201.9~203.2°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.72 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=9.2Hz), 4.07 (2H, t, J=9.2Hz), 8.41 (1H, s)

【0115】実施例29

40 化合物26 (R¹:tert-アミル、R²:メチル、R³:トリフルオロアセチル)の製造:実施例28と同様に7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジンとtert-アミルアミンより製造した8-tert-アミル-6,7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンから化合物26を得た。(収率43.0%)

【0116】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1671, 1584, 1501, 1222, 1185, 1155, 1122, 882

m. p.

147.3~148.8°C

50 ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

0. 89 (3H, t, J=7. 8 Hz), 1. 65 (6 H, s), 2. 29 (2H, q, J=7. 8 Hz), 2. 46 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=9. 2 Hz), 4. 08 (2H, t, J=9. 2 Hz), 8. 39 (1H, s)

【0117】実施例30

化合物27 (R¹:シクロペンチル、R²:メチル、R³:トリフルオロアセチル) の製造: 実施例28と同様に7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとシクロペンチルアミンより製造した8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピラゾロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから化合物27を得た。(収率85. 0%)

【0118】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1678, 1626, 1193, 1127, 885

m. p.

160. 1~163. 3°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 58~1. 88 (6H, m), 1. 88~2. 10 (2H, m), 2. 46 (3H, s), 3. 15 (2H, t, J=9. 2 Hz), 3. 90 (2H, t, J=9. 2 Hz), 5. 73~5. 95 (1H, m), 8. 39 (1H, s)

【0119】実施例31

化合物28 (R¹:シクロヘキシル、R²:メチル、R³:トリフルオロアセチル) の製造: 実施例28と同様に7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとシクロヘキシルアミンより製造した8-シクロヘキシル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピラゾロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから化合物28を得た。(収率18. 1%)

【0120】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1677, 1624, 1601, 1515, 1508, 1241, 1191, 1175, 1129

m. p.

156. 0~158. 2°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 00~1. 30 (1H, m), 1. 30~2. 00 (9H, m), 2. 46 (3H, s), 3. 14 (2H, t, J=8. 9 Hz), 3. 89 (2H, t, J=8. 9 Hz), 5. 22~5. 38 (1H, m), 8. 39 (1H, s)

【0121】実施例32

化合物29 (R¹:sec-ブチル、R²:メチル、R³:トリフルオロアセチル) の製造: 実施例28と同様に7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンとsec-ブチルアミンより製造した8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-

メチル-8H-ピラゾロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから化合物29を得た。(収率58. 5%)

【0122】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

1675, 1630, 1600, 1515, 1245, 1225, 1180, 1155, 1125, 880, 775, 725

m. p.

169. 9~171. 3°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

0. 94 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 31 (3H, d, J=7. 0 Hz), 1. 55~1. 80 (2H, m), 2. 46 (3H, s), 3. 17 (2H, t, J=8. 9 Hz), 3. 70~3. 95 (2H, m), 5. 50~5. 68 (1H, m), 8. 38 (1H, s)

【0123】実施例33

エチル-6-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オニ-3-カルボキシレートの製造: エチル-3-アミノピラゾール-4-カルボキシレート1. 55g (10. 00 mmol)、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン1. 92g (15. 00 mmol)に乾燥エタノール2mlを加え、これに窒素雰囲気下室温で攪拌しながらボロントリフルオリドメタノールコンプレックス0. 1mlを加え、続いて同条件下15分間攪拌し、2時間35分放置した。その後エタノールを加え、不溶固体を濾取し、エタノールで洗い、風乾した。得られた固体を水10. 5mlに懸濁し、これにトリエチルアミン1. 03g (10. 2 mmol)を加え、油浴温100°Cで3時間攪拌した。その後氷-水で冷却し、攪拌しながら濃塩酸を加えpH4付近とした(固体析出)。これにクロロホルムと水を加え、よく振とうした後、クロロホルム層を分離し、水層はクロロホルムにて更に抽出した。全クロロホルム層は合わせて、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、クロロホルム:メタノール=100:1)に付し、目的物を2. 11g (収率79. 6%)得た。

【0124】IR (KBr錠剤, cm⁻¹)

3491, 3301, 1695, 1666, 1580, 1233, 1215, 1035, 778

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 39 (3H, t, J=7. 3 Hz), 2. 50 (3H, s), 2. 88 (2H, t, J=6. 2 Hz), 3. 88 (2H, t, J=6. 2 Hz), 4. 35 (2H, q, J=7. 3 Hz), 7. 27 (1H, s), 9. 53 (1H, br s)

【0125】実施例34

エチル-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボ

キシレートの製造：エチル 6-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オーン-3-カルボキシレート0.34g(1.28mmol)にオキシ塩化リン0.4ml(d=1.645, 4.29mmol)、トリエチルアミン0.36ml(d=0.726, 2.59mmol)を順次加え、続いて窒素雰囲気下油浴温100℃で2時間15分攪拌した。その後水-水で冷却し、クロロホルム10mlに溶解し、これを水30mlに注いだ。飽和重曹水にてpH6付近とし、よく振とうした後有機層を分離し、水層は更にクロロホルムで抽出し(10ml×2)、全クロロホルム層は合わせて硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し、目的物を0.33g(収率84.6%)得た。

【0126】¹H-NMR(CDCl₃, ppm)
1.42(3H, t, J=7.3Hz), 2.83(3H, s), 3.38(2H, t, J=7.2Hz), 3.78(2H, t, J=7.2Hz), 4.42(2H, q, J=7.3Hz), 8.57(1H, s)

【0127】実施例35

エチル 8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-5-メチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの製造(化合物30)：エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート0.12g(0.40mmol)の1.6ml乾燥ジメチルホルムアミド溶液に、シクロペンチルアミン0.04g(0.47mmol)、トリエチルアミン0.12g(1.19mmol)を順次加え、室温で17時間30分攪拌した。その後、反応液を水50mlに注ぎ、クロロホルムにて抽出(10ml×3)し、全クロロホルム層は合わせて、硫酸ナトリウム乾燥後溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し、目的物を0.10g(収率80.0%)得た。

【0128】m. p.

178~180℃

IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1688, 1610, 1514, 1459, 1313, 1295, 1180, 1110, 776

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

1.39(3H, t, J=7.3Hz), 1.60~1.85(6H, m), 1.85~2.05(2H, m), 2.43(3H, s), 3.11(2H, t, J=9.0Hz), 3.84(2H, t, J=9.0Hz), 4.37(2H, q, J=7.3Hz), 5.85~6.00(1H, m), 8.34(1H, s)

【0129】実施例36

化合物31(R¹:tert-ブチル、R²:メチル、R³:エトキシカルボニル)の製造：7-クロロ-6-(2-

クロロエチル)-3-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン1gとtert-ブチルアミン3.2mlより、実施例35と同様の方法で化合物31を0.57g(収率57%)得た。

【0130】IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1708, 1600, 1570, 1176

m. p.

164~165℃

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

10 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 1.69(9H, s), 2.47(3H, s), 3.00(2H, t, J=8.9Hz), 4.00(2H, t, J=8.9Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 8.35(1H, s)

【0131】実施例37

化合物32(R¹:tert-アミル、R²:メチル、R³:エトキシカルボニル)の製造：7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン1.45gとtert-

20 アミルアミン5mlより、実施例35と同様の方法で化合物32を0.89g(収率58.9%)得た。

【0132】IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1705, 1600, 1507, 1174

m. p.

137~139℃

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

30 0.86(3H, t, J=7.6Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.63(6H, s), 2.30(2H, q, J=7.6Hz), 2.42(3H, s), 3.00(2H, t, J=8.9Hz), 4.01(2H, t, J=8.9Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 8.33(1H, s)

【0133】実施例38

化合物33(R¹:シクロペンチル、R²:メチル、R³:カルボキシル)の製造：化合物30の0.90gをエタノール13mlに懸濁し、これに水酸化ナトリウム0.84gを水6.5mlに溶かしたものを加え、窒素雰囲気下100℃で30分加熱攪拌した。氷水で冷却し、攪拌しながら水13mlを加え、1N-塩酸を加えてpHを2にし、更に飽和重曹水を加えpHを3~4にした。不溶固体を濾取し、水洗風乾し化合物33を0.75g(収率91.5%)得た。

【0134】IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1723, 1610, 1516, 1301, 1202, 1191, 778

m. p.

230~230.5℃

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

50 1.60~1.88(6H, m), 1.88~2.10(2H, m), 2.34(3H, s), 3.14(2

H, t, J = 9. 2 Hz), 3. 91 (2H, t, J = 9. 2 Hz), 5. 78~5. 95 (1H, m), 8. 36 (1H, s)

【0135】実施例39

化合物34 (R¹: tert-ブチル、R²: メチル、R³: カルボキシル) の製造: 実施例38と同様に、化合物31の0. 70 gを処理し、化合物34を0. 64 g (定量的) 得た。

【0136】IR (KBr 錠剤、cm⁻¹)

1718, 1584, 1508, 1203

m. p.

258~259°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)

1. 67 (9H, s), 2. 31 (3H, s), 2. 99 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 4. 08 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 8. 39 (1H, s)

【0137】実施例40

化合物35 (R¹: tert-アミル、R²: メチル、R³: カルボキシル) の製造: 実施例38と同様に、化合物32の0. 5 gを処理し、化合物35を0. 41 g (収率89. 7%) 得た。

【0138】IR (KBr 錠剤、cm⁻¹)

1723, 1578, 1504, 1186

m. p.

239~240°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)

0. 89 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 73 (6H, s), 2. 30 (2H, q, J = 7. 3 Hz), 2. 36 (3H, s), 3. 04 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 4. 08 (2H, t, J = 8. 9 Hz), 8. 38 (1H, s)

【0139】実施例41

化合物36 (R¹: シクロペンチル、R²: メチル、R³: N-(1H-テトラゾール-5-イル) カルボキサミド) の製造: 化合物33の0. 286 gを乾燥DMF 2mLに懸濁させ、窒素雰囲気下室温にて攪拌しながら1, 1' -カルボニルジイミダゾール0. 20 gを固体のまま加え、室温で15分、90°Cで40分攪拌した。この反応液に5-アミノ-1H-テトラゾール0. 12 gを加え、1時間30分攪拌した。氷水で冷却し、水10mLを加え、攪拌しながら1N-塩酸を加え、pHを1にし、続いて飽和重曹水を加えpHを4にした。不溶固体を濾取し水洗風乾して化合物36を0. 315 g (収率89. 2%) 得た。

【0140】IR (KBr 錠剤、cm⁻¹)

1676, 1605, 1543, 1508, 1297, 1200, 1186, 764

m. p.

293~296°C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1. 68~1. 88 (6H, m), 1. 90~2. 08 (2H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 17 (3H, t, J = 9. 2 Hz), 3. 93 (3H, t, J = 9. 2 Hz), 5. 80~5. 95 (1H, m), 8. 52 (1H, s)

【0141】参考例5

1-ブロモ-2-tert-ブチルジメチルシリロキシエタンの製造: モレキュラーシーブス乾燥済みアセトニトリル40mLにt-ブチルジメチルシリルクロリド3. 50

10 g、イミダゾール4. 00 gを加え、室温にて10分間攪拌を行った。ここに、2-ブロモエタノール2. 64 gを加え、室温で更に6時間攪拌を行った。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥を行った後、溶媒を減圧留去、ここで得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1) に供し、目的物を4. 40 g (収率87. 0%) 得た。

【0142】無色液体

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

-0. 10 (6H, s), 0. 82 (9H, s), 3. 31 (2H, t, J = 6. 3 Hz), 3. 80 (2H, t, J = 6. 3 Hz)

【0143】参考例6

2-(2-tert-ブチルジメチルシリロキシエチル) マロン酸ジエチルの製造: モレキュラーシーブス乾燥済みエタノール1. 70 Lに金属ナトリウム22. 90 gを溶解させ、マロン酸ジエチル131. 0 g、参考例5の化合物を230 g加え、加熱還流下1晩攪拌を行った。溶媒をあらかた減圧留去した後少々エーテルを加え、析出している結晶を濾別、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒ヘキサンのみ→ヘキサン: 酢酸エチル=10: 1) に供し目的物を234. 4

30 2 g (収率89. 9%) 得た。

【0144】無色液体

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

0. 02 (6H, s), 0. 87 (9H, s), 1. 25 (6H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 10 (2H, q, J = 6. 5 Hz), 3. 54~3. 66 (3H, m), 4. 17 (4H, m)

【0145】参考例7

5-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル) ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン-7(4H)-オノンの製造: モレキュラーシーブス乾燥済みエタノール1200mLに金属ナトリウム6. 72 gを溶解した後、参考例6の化合物64. 0 g、3-アミノピラゾール12. 12 gを加え、加熱還流下3日間攪拌を行った。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え溶解させた。水層はエーテルで3回洗浄を行った。水層を0°Cに冷やし、1N塩酸にてpH=5. 0に調整し、ここで析出した結晶を濾取し

た。この結晶にメタノール200ml、濃塩酸3滴を加え、溶媒を水分とともに減圧留去、メタノール/エーテル系より結晶を析出させ、目的物を21.38g(収率76.8%)得た。

【0146】淡褐色結晶

¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm)

2.66(2H, t, J=6.7Hz), 3.52(2H, t, J=6.7Hz), 5.93(1H, d, J=1.9Hz), 7.60(1H, d, J=1.9Hz)

【0147】参考例8

6-(2-クロロエチル)-5,7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造: 5-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オーン12.45gにオキシ塩化リン100ml、トリエチルアミン13.00gを加え、加熱還流下、2時間攪拌を行った。過剰のオキシ塩化リンを減圧留去後、残渣を水-水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗した後、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し、目的物を10.86g(収率68.0%)得た。

【0148】淡褐色結晶

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

3.49(2H, t, J=7.0Hz), 3.82(2H, t, J=7.0Hz), 6.80(1H, d, J=2.4Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz)

【0149】実施例42

6-(2-クロロエチル)-5,7-ジクロロ-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造: 濃硫酸100mlを氷冷下0℃に冷却し、ここに温度が上がらぬように徐々に90%硝酸50mlを加えていった。しばらく攪拌した後に参考例8の化合物13.80gを結晶のままやはり温度が上がらぬように徐々に加え、0℃のまま4時間攪拌を行った。TLC上で原料スポットが消失したため攪拌をやめ、反応液を氷水の中にあけた。析出していく結晶を濾取、風乾を行った。収量15.61g。収率95.5%。

【0150】黄色結晶

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

3.55(2H, t, J=7.0Hz), 3.89(2H, t, J=7.0Hz), 8.84(1H, s)

【0151】実施例43

8-t-ブチル-5-クロロ-6,7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(化合物40)の製造: 実施例42の化合物6.00gを乾燥ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、t-ブチルアミン1.80g、トリエチルアミン4.10gを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、希塩酸、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去し

た。残渣につき、クロロホルム-エーテル系より結晶を析出させ、目的物を得た。収量5.54g。収率92.3%。

【0152】黄色結晶

m. p.

247℃(分解)

IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1610, 1580, 1480

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

10 1.78(9H, s), 3.13(2H, t, J=8.9Hz), 4.15(2H, t, J=8.9Hz), 8.61(1H, s)

【0153】実施例44

5-クロロ-8-シクロペンチル-6,7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ

[1,5-a]ピリミジン(化合物41)の製造: 実施例42の化合物6.00gにシクロペンチルアミン5.59g、トリエチルアミン4.10gを作用させ、実施例43の合成方法に準じて合成を行った。収量5.59g。収率89.2%。

【0154】黄色結晶

m. p.

209~210℃

IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1610, 1480, 1230

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

11 1.76(6H, m), 2.04(2H, m), 3.26(2H, t, J=7.8Hz), 3.86(2H, t, J=7.8Hz), 5.79(1H, m), 8.57(1H, s)

【0155】実施例45

8-sec-ブチル-5-クロロ-6,7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(化合物42)の製造: 実施例42の化合物6.00gにsec-ブチルアミン1.80g、トリエチルアミン4.10gを作用させ、実施例43の合成方法に準じて合成を行った。収量5.50g。収率91.7%。

【0156】黄色結晶

m. p.

270℃以上

IR(KBr錠剤, cm⁻¹)

1630, 1610, 1490, 1230, 1220

¹H-NMR(CDCl₃, ppm)

12 0.95(3H, t, J=7.0Hz), 1.34(3H, d, J=7.0Hz), 1.68(2H, m), 3.24(2H, t, J=8.9Hz), 3.89(1H, m), 5.58(1H, m), 8.58(1H, s)

50 【0157】参考例9

8-tert-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造: 6-(2-クロロエチル)-5, 7-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン1.2, 5.0gをジメチルホルムアミド7.0mlに溶解し、tert-ブチルアミン9. 55g、トリエチルアミン11. 47gを加え、室温にて2日間攪拌を行った。過剰のアミン及び溶媒を減圧留去し残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥を行い、溶媒を減圧留去、クロロホルム/エーテル系より結晶を析出させた。この結晶を濾取し、エタノールを用いて再結晶を行い、目的物を1.1, 3.4g(収率90. 6%)を得た。

【0158】白色結晶

¹H-NMR(CDC13, ppm)

1. 79 (9H, s), 3. 06 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 6. 31 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 4Hz)

【0159】参考例10

5-クロロ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造: 6-(2-クロロエチル)-5, 7-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン1.0gにシクロペンチルアミン4. 54g、トリエチルアミン8. 87gを作用させ、参考例9の合成方法に準じて合成を行った。収量10. 42g。収率90. 4%。

【0160】白色結晶

¹H-NMR(CDC13, ppm)

1. 70 (6H, m), 2. 10 (2H, m), 3. 15 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 85 (2H, t, J=6. 2Hz), 6. 04 (1H, m), 6. 30 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 4Hz)

【0161】参考例11

8-sec-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造: 6-(2-クロロエチル)-5, 7-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン5. 26gにsec-ブチルアミン4. 00g、トリエチルアミン4. 82gを作用させ、参考例9の合成方法に準じて合成を行った。収量4. 68g。収率89. 0%。

【0162】白色結晶

¹H-NMR(CDC13, ppm)

0. 97 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 29 (3H, d, J=7. 0Hz), 1. 69 (2H, m), 3. 20 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 80 (2H, m), 5. 73 (1H, m), 6. 30 (1H, d, J=1. 9Hz), 7. 94 (1H, d, J=1. 9Hz)

【0163】参考例12

8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造: 8-tert-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン1. 30gをテトラヒドロフラン3. 00ml、メタノール1. 50mlの混合溶媒に溶解し、反応系を0℃に冷却した。ここに塩化パラジウム3. 75g、水素化ホウ素ナトリウム7. 83gを徐々に加え、0℃にて30分間攪拌を行った。更に塩化パラジウム7. 50g、水素化ホウ素ナトリウム5. 66gを徐々に加え、0℃にて30分間、室温にて2時間攪拌を行った。反応溶媒を減圧留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1)に付し、目的物を3. 94g(収率40. 4%)を得た。

【0164】白色結晶

¹H-NMR(CDC13, ppm)

1. 74 (9H, s), 3. 04 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 96 (2H, t, J=8. 9Hz), 6. 37 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 94 (1H, s), 7. 96 (1H, d, J=2. 2Hz)

【0165】参考例13

8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造: 5-クロロ-8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン10. 42gを用い、参考例12と同様の方法で目的物を3. 44g(収率38. 0%)を得た。

【0166】白色結晶

¹H-NMR(CDC13, ppm)

1. 75 (6H, m), 1. 98 (2H, m), 3. 16 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 85 (2H, t, J=8. 9Hz), 6. 05 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 98 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=2. 4Hz)

【0167】参考例14

8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造: 8-sec-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン4. 68gを用い、参考例12と同様の方法で目的物を1. 23g(収率30. 4%)を得た。

【0168】白色結晶

¹H-NMR(CDC13, ppm)

0. 94 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 27 (3H, d, J=6. 5Hz), 1. 63 (2H, m), 3. 17 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 75 (2H, m), 5. 73 (1H, m), 6. 37 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 96 (1H, s), 7. 9

6 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

【0169】実施例46

8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物37)の製造: 酢酸2.5mlに徐々に9.0%硝酸を3.30ml加えた後、濃硫酸を3滴加え、室温にてしばらく攪拌を行った。ここに8-tert-ブチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン3.90gの酢酸8.0ml溶液を徐々に加えていった。TLC上で原料スポットが消失したため攪拌を止め、反応溶液を氷水の中にあけ、クロロホルム抽出を行った。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。クロロホルム/エーテル系より結晶を析出させた。濾取した結晶は、エタノールより再結晶化させ、精製を行い、目的物を2.32g(収率49.0%)を得た。

【0170】黄色結晶

m. p.

209°C

IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1620, 1590, 1490, 1400

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

1.73 (9H, s), 3.16 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.61 (1H, s)

【0171】実施例47

8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物38)の製造: 8-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン3.40gを用い、実施例46と同様の方法で目的物を2.57g(収率56.0%)を得た。

【0172】黄色結晶

m. p.

181°C

IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1620, 1610, 1480, 1245, 1220

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

1.75 (6H, m), 2.05 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.83 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.60 (1H, s)

【0173】実施例48

8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物39)の製造: 8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン2.40mgを用い、実施例46

と同様の方法で目的物を1.90mg(収率65.5%)を得た。

【0174】黄色結晶

m. p.

199°C

IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1630, 1610, 1480, 1250, 1220

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.73 (2H, m), 3.27 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.87 (2H, m), 5.62 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.62 (1H, s)

【0175】実施例49

8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-5-ヒドロキシメチル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物53)の製造: 3.30mgの化合物24を乾燥テトラヒドロフラン1.0mlに懸濁し、氷-塩で反応系を冷却し、窒素雰囲気下、攪拌しながらトリエチルアミン0.17mlを加えた。

更にここにクロロ炭酸エチル0.12mlの乾燥テトラヒドロフラン2ml溶液を1分間で滴下し、40分間攪拌した。次に反応系に水素化ホウ素ナトリウム1.00mgを一度に加え、室温で1時間攪拌、更に水素化ホウ素ナトリウム5.0mgを加え、氷冷下、1時間攪拌した。同温度で1規定塩酸を少しづつ加えていき、pH=1~2に調整した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え弱アルカリ性とし、水1.0mlを加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。また、水層はクロロホルムで再度抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。両有機層から得られた粗生成物を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 クロロホルム:メタノール=100:0.5)に付し、目的物を4.0mg得た。(収率12.7%)

【0176】黄色結晶

IR (KBr錠剤, cm^{-1})

3421, 1623, 1489, 1241

m. p.

222~226°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.65 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.87 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.60 (1H, m), 8.56 (1H, s)

【0177】実施例50

8-sec-ブチル-5-カルバモイル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾ

ロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物75) の製造: 0. 19 g の化合物24を乾燥テトラヒドロフラン6mlに懸濁し、冰一塩で反応系を冷却し、窒素雰囲気下、攪拌しながらトリエチルアミン0. 11mlを加えた。更にここにクロロ炭酸エチル0. 08mlの乾燥テトラヒドロフラン2ml溶液を2分間要し滴下し、同条件で40分間攪拌した。引き続き同条件で濃アンモニア水1. 8mlを一気に加え、室温で激しく1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、風乾した。得られた結晶は一旦クロロホルム:メタノール=4:1に溶解し、不溶物を濾去した後、減圧濃縮し、ヘキサンを加えて再析出を行った。収量150mg (收率78. 9%)。

【0178】黄緑色結晶

IR (KBr錠剤, cm⁻¹)
3432, 1697, 1490, 1236
m. p.
300°C以上

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
0. 93 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 34 (3H, d, J=6. 5Hz), 1. 73 (2H, m), 3. 53 (2H, t, J=8. 6Hz), 4. 00 (2H, m), 5. 60 (1H, m), 7. 83 (1H, br), 7. 93 (1H, br), 8. 99 (1H, s)

【0179】実施例51

エチル 8-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート (化合物76) の製造: エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートとシクロプロピルアミンより、実施例23と同様に目的物を得た。 (收率97. 6%)

【0180】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 00~1. 09 (4H, m), 1. 42 (3H, t, J=7. 0Hz), 3. 50 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 70 (1H, m), 3. 95 (2H, t, J=8. 9Hz), 4. 42 (2H, q, J=7. 0Hz), 8. 72 (1H, s)

【0181】実施例52

エチル 8-シクロブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート (化合物77) の製造: エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートとシクロブチルアミンより、実施例23と同様に目的物を得た。 (收率99. 8%)

【0182】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 46 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 84 (2H, m), 2. 38 (4H, m), 3. 59 (2H, t, J=8. 6Hz), 4. 13 (2H, t, J=8.

6Hz), 4. 45 (2H, q, J=6. 8Hz), 6. 05 (1H, m), 8. 67 (1H, s)

【0183】実施例53

エチル 6, 7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート (化合物78) の製造: エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートとイソプロピルアミンより、実施例23と同様に目的物を得た。 (收率97. 1%)

【0184】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 40 (6H, d, J=7. 0Hz), 1. 47 (3H, t, J=7. 0Hz), 3. 56 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 99 (2H, t, J=8. 9Hz), 4. 45 (2H, q, J=7. 0Hz), 5. 89 (1H, m), 8. 65 (1H, s)

【0185】実施例54

エチル 6, 7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート (化合物79) の製造: エチル 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-ニトロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートと3-アミノペニタンより、実施例23と同様に目的物を得た。 (收率96. 4%)

【0186】¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0. 93 (6H, t, J=7. 3Hz), 1. 47 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 65~1. 82 (4H, m), 3. 61 (2H, t, J=8. 6Hz), 3. 87 (2H, t, J=8. 6Hz), 4. 46 (2H, q, J=7. 3Hz), 5. 61 (1H, m), 8. 67 (1H, s)

【0187】実施例55

8-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物80) の製造: 実施例26と同様にエチル 8-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートを処理して、目的物を得た。 (收率: 定量的)

【0188】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
0. 86~1. 07 (4H, m), 3. 33 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 68 (1H, m), 3. 88 (2H, t, J=8. 9Hz), 8. 91 (1H, s)

【0189】実施例56

8-シクロブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物81) の製造: 実施例26と同様にエチル 8-シクロブチル-6, 7-ジヒ

ドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートを処理して、目的物を得た。(収率: 94. 1%)

【0190】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1. 78~1. 86 (2H, m), 2. 30~2. 46 (4H, m), 3. 59 (2H, t, J=8. 4Hz), 4. 15 (2H, t, J=8. 4Hz), 4. 23 (1H, br), 6. 04 (1H, m), 8. 68 (1H, s)

【0191】実施例57

6, 7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物82)の製造: 実施例26と同様にエチル 6, 7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートを処理して、目的物を得た。(収率: 97. 0%)

【0192】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1. 39 (6H, d, J=7. 0Hz), 3. 55 (2H, t, J=8. 6Hz), 4. 01 (2H, t, J=8. 6Hz), 5. 86 (1H, m), 8. 69 (1H, s)

【0193】実施例58

6, 7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物83)の製造: 実施例26と同様にエチル 6, 7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレートを処理して、目的物を得た。(収率: 97. 3%)

【0194】¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
0. 93 (6H, t, J=7. 3Hz), 1. 59~1. 86 (4H, m), 3. 67 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 93 (2H, t, J=8. 9Hz), 5. 63 (1H, m), 8. 68 (1H, s)

【0195】実施例59

5-アミノ-8-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物84)の製造: 8-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸を原料として、実施例20と同様の操作で目的物を製造した(収率: 74. 4%)。得られた目的物はクロロホルム-メタノール-エーテルから再析出を行った。

【0196】黄色結晶

IR (KBr錠剤, cm⁻¹)
1636, 1400, 1260
m. p.

280°C以上

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
0. 84 (4H, m), 2. 80 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 18 (1H, m), 3. 72 (2H, t, J=8. 9Hz), 7. 04 (2H, br), 8. 51 (1H, s)

【0197】実施例60

5-アミノ-8-シクロプロチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物85)の製造: 8-シクロプロチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸を原料として、実施例20と同様の操作で目的物を製造した(収率: 54. 1%)。得られた目的物はクロロホルム-メタノール-エーテルから再析出を行った。

【0198】黄色結晶

IR (KBr錠剤, cm⁻¹)
1640, 1400, 1240
m. p.

275°C以上

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1. 70 (2H, m), 2. 16 (2H, m), 2. 33 (2H, m), 2. 96 (2H, t, J=9. 2Hz), 3. 93 (2H, t, J=9. 2Hz), 5. 75 (1H, m), 6. 62 (2H, br), 8. 37 (1H, s)

【0199】実施例61

5-アミノ-6, 7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物86)の製造: 6, 7-ジヒドロ-8-イソプロピル-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸を原料として、実施例20と同様の操作で目的物を製造した(収率: 48. 9%)。得られた目的物はクロロホルム-メタノール-エーテルから再析出を行った。

【0200】黄色結晶

IR (KBr錠剤, cm⁻¹)
1635, 1400, 1260
m. p.

275°C以上

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1. 27 (6H, d, J=6. 2Hz), 2. 97 (2H, t, J=9. 5Hz), 3. 81 (2H, t, J=9. 5Hz), 5. 54 (1H, m), 6. 03 (2H, br), 8. 37 (1H, s)

【0201】実施例62

5-アミノ-6, 7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラ

ゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 87) の製造: 6, 7-ジヒドロ-8-(1-エチルプロピル)-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸を原料として、実施例 20 と同様の操作で目的物を製造した (収率: 48.5%)。得られた目的物はクロロホルム-メタノール-エーテルから再析出を行った。

【0202】黄色結晶

IR (KBr 錠剤, cm^{-1})

1650, 1400, 1253

m. p.

106~109°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 90 (6H, t, J=7. 3Hz), 1. 54~1. 67 (4H, m), 3. 00 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 75 (2H, t, J=8. 9Hz), 5. 35 (1H, m), 5. 78 (2H, br), 8. 41 (1H, s)

【0203】実施例 63

8-sec-ブチル-5-ジエチルアミノ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 57) の製造: 8-sec-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 42) 400mg にジエチルアミン 1. 00g、トリエチルアミン 1. 00g、ジメチルホルムアミド 6. 0ml を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。TLC 上で原料スポットがほぼ消失したので攪拌を止め、溶媒の一部を減圧留去し、反応液を氷水の中にあけ、析出している結晶を濾取、風乾した。更にここで得られた結晶をエタノールより再結晶化した。収量 410mg (収率 91. 1%)。

【0204】黄色結晶

IR (KBr 錠剤, cm^{-1})

1630, 1540, 1400, 1252

m. p.

174~175°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 92 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 20~1. 30 (8H, m), 1. 52~1. 68 (2H, m), 3. 26 (2H, t, J=9. 2Hz), 3. 62~3. 73 (6H, m), 5. 43~5. 56 (1H, m), 8. 41 (1H, s)

【0205】実施例 64

8-sec-ブチル-5-シクロブチルアミノ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 59) の製造: 8-sec-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 42) 200mg を

ジメチルホルムアミド 6. 0ml に溶解し、ここにシクロブチルアミン 800mg、トリエチルアミン 800mg を加え、130°C で 4 時間攪拌した。TLC 上で原料スポットが消失したので攪拌を止め、反応液を氷水の中にあけ、析出している結晶を濾取、風乾した。収量 120mg (収率 51. 3%)。精製は更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) に付し、更に、クロロホルム/エーテル系より結晶を析出させて行った。

【0206】黄色結晶

IR (KBr 錠剤, cm^{-1})

3395, 1635, 1600, 1380, 1250

m. p.

249~251°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 91 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 22 (3H, d, J=6. 5Hz), 1. 59 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 1. 92 (2H, m), 2. 48 (2H, m), 2. 96 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 73 (2H, m), 4. 73 (2H, m), 5. 39 (1H, m), 8. 39 (1H, s)

【0207】実施例 65

8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-5-ピロリジノ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 60) の製造: 8-sec-ブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (化合物 42) 400mg にピロリジン 1. 00g、トリエチルアミン 1. 00g、ジメチルホルムアミド 6. 0ml を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。TLC 上で原料スポットがほとんど消失したので攪拌を止め、溶媒、過剰のアミンをあらかじめ減圧留去し、残渣にクロロホルム/エーテルを加え、析出している結晶を濾取、乾燥した。更にここで得られた結晶をエタノールより再結晶化した。収量 390mg (収率 87. 4%)。

【0208】黄色結晶

IR (KBr 錠剤, cm^{-1})

1633, 1540, 1394, 1256

m. p.

237°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 94 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 24 (3H, d, J=6. 7Hz), 1. 52~1. 68 (2H, m), 1. 96 (4H, m), 3. 36 (2H, t, J=8. 9Hz), 3. 56~3. 69 (2H, m), 3. 78 (4H, m), 5. 45 (1H, m), 8. 37 (1H, s)

【0209】実施例 66

8-sec-ブチル-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-

50

5-ピペリジノ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物61)の製造: 8-sec-アブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物42) 200mgにピペリジン10mlを加え、加熱還流下1時間攪拌した。過剰のピペリジンを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1規定塩酸、飽和食塩水で有機層を洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。クロロホルム/エーテル系より結晶を析出させ、その結晶を濾取、乾燥した。得られた結晶を更に、エタノールより再結晶化した。収量140mg(収率60.9%)。

【0210】黄色結晶

IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1638, 1398, 1230

m. p.

182°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 92 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 5Hz), 1. 61~1. 80 (8H, m), 3. 24 (2H, t, J=9. 5Hz), 3. 75 (6H, m), 5. 51 (1H, m), 8. 39 (1H, s)

【0211】実施例67

8-sec-アブチル-6, 7-ジヒドロ-5-モルホリノ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物62)の製造: 8-sec-アブチル-5-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-ニトロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物42) 400mgにモルホリン4. 0mlを加え、加熱還流下1晩攪拌した。TLC上であまり変化がみられなかったのでジメチルホルムアミド4ml、トリエチルアミン1mlを加え、加熱還流下更に1晩攪拌した。TLC上で原料スポットがほとんど消失したので攪拌を止め、溶媒、過剰のアミンを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1規定塩酸、飽和食塩水で有機層を洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム、エーテルを加え、析出してきた結晶を濾取、更にこの結晶をエタノールより再結晶化した。収量260mg(収率56.5%)。

【0212】黄色結晶

IR (KBr錠剤, cm^{-1})

1642, 1400, 1250

m. p.

262°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0. 92 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 0Hz), 1. 55~1. 64 (2H, m), 3. 26 (2H, t, J=9. 2Hz),

10

3. 67~3. 80 (10H, m), 5. 43 (1H, m), 8. 41 (1H, s)

【0213】参考例15

ベンジルオキシ酢酸エチルの製造: 水素化ナトリウム4. 42gを乾燥エーテルで2回洗浄し、トルエン80mlを加え、窒素雰囲気下、ベンジルアルコール10. 81mlのトルエン20ml溶液を氷冷下で25分かけて滴下し、室温にて3時間30分攪拌した。次に反応系を氷冷し、プロモ酢酸エチル16. 76gのトルエン20ml溶液を30分かけて滴下した。更に0°Cにて25分攪拌した後、冷水400ml、5規定塩酸2mlの混合液中に注ぎ、ベンゼンで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル=15:1→12:1→10:1)に付し、無色油状の目的物を14. 75g得た。収率76.0%。

【0214】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

1. 30 (3H, t, J=7. 0Hz), 4. 09 (2H, s), 4. 22 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 64 (2H, s), 7. 30~7. 42 (5H, m)

【0215】参考例16

2-ベンジルオキシアセチル- γ -アブチロラクトンの製造: ジイソプロピルアミン10. 6mlのテトラヒドロフラン7. 5ml溶液を-70°Cに冷却し、1. 6規定n-アブチルリチウム-ヘキサン溶液4. 6mlを滴下した。滴下終了後15分間攪拌し、 γ -アブチロラクトン54. 8gのテトラヒドロフラン50ml溶液を55分かけて滴下し、50分間攪拌した。更にベンジルオキシ酢酸エチル14. 75gのテトラヒドロフラン50ml溶液を加え、-60~-50°Cにて2時間30分攪拌した。続いて20°Cを越えないように5規定塩酸を加え、pH=1~2に調整した。反応系に酢酸エチルを加え、これを飽和食塩水で洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル=3:1→2:1→1:1)に付し、無色油状の目的物を13. 01g得た。収率87.2%。

【0216】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

2. 30 (1H, m), 2. 75 (1H, m), 3. 88 (1H, m), 4. 27~4. 47 (4H, m), 4. 68 (2H, s), 7. 29~7. 38 (5H, m)

【0217】参考例17

3-[2-[(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル)エチリデン]アミノ]ピラゾールの製造: 2-ベンジルオキシアセチル- γ -アブチロラクトン1. 83g、3-アミノピラゾール0. 50gをエタノール2. 0mlに溶解し、三フッ化ホウ素メタ

50

ノールコンプレックス $60\ \mu\text{l}$ を加え、室温にて16時間30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=1:1→1:2）に付し、目的の黄色油状物を1.18g得た。収率65.5%。

【0218】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)
2.93 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.33 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.42 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.29~7.37 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.96 (1H, b r)

【0219】参考例18

5-(ベンジルオキシメチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オンの製造：3-{[2-(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル)エチリデン]アミノ}ピラゾール1.18gにトリエチルアミン600 μl 、水2.0mlを加え、加熱還流下40分間攪拌した。反応系を室温に戻した後、1規定塩酸を加え、pH=4に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒留去し、目的物を1.18g（定量的）得た。

【0220】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)
2.71 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.79 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.64 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.30~7.38 (5H, m), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz)

【0221】参考例19

5-(ベンジルオキシメチル)-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造：5-(ベンジルオキシメチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン0.52gにオキシ塩化リン4.0ml、トリエチルアミン0.55mlを加え、油浴温100~110℃で1時間20分攪拌した。過剰のオキシ塩化リン減圧留去し、反応残渣を冰水の中に注ぎ、クロロホルム抽出を行った。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。ここで得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒

クロロホルムのみ）に付し、目的物0.37gを得た。収率63.4%。

【0222】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)
3.39 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.75 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.65 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.30~7.37 (5H, m), 8.19 (1H, d, J=2.2 Hz)

【0223】実施例68

7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-(2',4'-ジニトロベンジルオキシメチル)-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造：濃硫酸4.0mlを0℃に冷却し、温度が上がらぬよう90%濃硝酸2.0mlを徐々に加えていき、同条件下、5-ベンジルオキシメチル-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン0.37gを徐々に加え、1時間攪拌した。TLC上で原料スポットが消失したので攪拌を止め、反応液を冰水の中に注いだ。生じた結晶を濾取し、結晶を数回水洗し、乾燥して目的物を得た。収量0.35g。収率67.5%。

【0224】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, ppm)
3.45 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.87 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.14 (2H, s), 5.19 (2H, s), 8.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.60 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.4 Hz), 8.79 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.19 (1H, s)

【0225】実施例69

20 8-sec-ブチル-6,7-ジヒドロ-5-(2',4'-ジニトロベンジルオキシメチル)-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物88）の製造：7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-5-(2',4'-ジニトロベンジルオキシメチル)-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン0.35gをジメチルホルムアミド5.0mlに溶解し、sec-ブチルアミン0.18gを加え、室温にて1時間30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルム5.0ml加え、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をクロロホルム-エーテル系より再析出させ、風乾した。更にこの粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=19:1）に付し、目的物を0.14g得た。収率40.0%。

【0226】黄色結晶

IR (KBr 錠剤, cm⁻¹)

1624, 1225

m. p.

40 167~168℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm)

0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.69 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=8.9 Hz), 3.86 (2H, m), 4.81 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.65 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.2 Hz), 8.62 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=2.2 Hz)

50 【0227】実施例70

気管拡張作用（イン・ビトロ）

本発明の化合物（1）について、喘息等の呼吸器疾患の治療及び／又は予防に有益な気管拡張作用をマグヌス法によって調べた。即ち、ハートレー系白色種雄性モルモット（250～300g）を打撲・放血死させてから気管を摘出した。この気管から短冊状の標本を作成し、混合ガス（95%O₂、5%CO₂）を通気して37℃に保温したクレブス-ヘンゼライト液を満たしたマグヌス管に懸垂した。静止張力1.0gを負荷して等尺性張力を記録した。試験化合物は3×10⁻⁷ Mのカルバコール及び10⁻⁶ Mのヒスタミンで収縮させた標本に累積的に投与して弛緩作用を検討した。累積投与後、10⁻⁴ Mのパペベリンを投与して気管標本の最大弛緩作用を確認した。最大弛緩を100%とし、50%弛緩させる試験化合物の濃度の負の対数値を算出しpIC₅₀値とした。結果を表1に示す。これより本発明の一般式（1）に表される化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩は気管拡張作用に優れることができることが判る。又、R³の置換基としてニトロ基が好ましいことも判る。

【0228】

【表1】

10

20

30

化合物	カルバコール収縮	ヒスタミン収縮
化合物1	5.43	5.74
化合物2	5.40	5.69
化合物3	5.67	5.74
化合物4	5.12	5.79
化合物5	5.15	5.75
化合物6	4.36	5.01
化合物7	4.66	<4.0
化合物9	3.60	4.03
化合物10	3.64	1.69
化合物11	4.29	<4.0
化合物12	4.18	5.05
化合物13	4.83	5.08
化合物14	3.33	4.97
化合物15	4.48	4.48
化合物16	2.10	4.30
化合物17	3.18	3.58
化合物25	4.33	5.47
化合物26	4.42	5.04
化合物27	5.64	5.21
化合物30	4.32	1.13
化合物33	2.93	2.61
化合物36	3.43	4.78
化合物37	4.63	4.75
化合物38	4.70	5.12

【0229】実施例71

気管拡張作用（イン・ビトロ）

実施例70と同様にマグヌス法によって摘出気管を用いて（LTD₁、濃度10⁻⁶ M）、（CTA₂、濃度10⁻⁷ M）、（OA、濃度1mg/ml）による収縮に対する本発明の化合物のpIC₅₀値を求めた。結果を表2に示す。これらの収縮に対しても本発明の化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩は有効であることが判る。

40 【0230】

【表2】

化合物	LTD ₄ 収縮	CTA ₂ 収縮	OA 収縮
化合物 1	5.52	5.72	実施せず
化合物 2	5.32	5.78	実施せず
化合物 3	5.67	5.86	5.72
化合物 4	5.63	5.87	実施せず
化合物 5	5.55	5.81	実施せず
化合物 27	5.69	5.57	6.43

【0231】実施例72

気道収縮反応抑制作用（イン・ビボ）

1群6匹のハートレー系白色種雄性モルモット（250～350g）をペントバルビツールで麻酔し、気管、頸動脈及び頸静脈にカニューレを挿入した。実験はブロンコスパスム・トランステューサー（コンツエットーレッサー法変法）の回路中に組み込んだ人工呼吸器に気道カ*

* ニューレを接続し、横隔膜の切除により自発呼吸を停止させた後人工喫気下に於いて行い、気道収縮反応はベンチレーション・オーバーフロー量を指標として測定した。又、同時に頸動脈に挿入したカニューレを介して、血圧測定用アンプを用いて、血圧もモニターした。0.1N塩酸に溶解した試験化合物（1mg/ml/kg）を静脈投与後、0.5、5及び10分後にアセチルコリン（20μg/kg）又はヒスタミン（15μg/kg）を静脈投与し惹起された気道収縮反応を観察した。比較例として

10 は、喘息の治療に一般的に広く用いられているテオフィリン（6mg/ml/kg）を用いた。数値は抑制率として算出した。血圧の変化（単位：mmHg）と合わせて結果を表3に示す。本発明の化合物は何れも気管収縮を抑制する作用に優れているにもかかわらず、血圧に与える影響が少ないことが判る。

【0232】

【表3】

化合物	アセチルコリン	ヒスタミン	平均血圧下降
テオフィリン (6mg/kg)	62	76.8	13.11
化合物3 (1mg/kg)	51.2	55.9	1.03
化合物5 (1mg/kg)	83.1	67.3	9.71
化合物19 (1mg/kg)	31	-9.2	4.55
化合物20 (1mg/kg)	58.6	76.3	4.08
化合物27 (1mg/kg)	23.8	7.1	-0.68

【0233】実施例73

気道収縮反応抑制作用（イン・ビボ）

食道にカニューレを挿入し、この食道カニューレより、1%CMCに懸濁した試験化合物（100mg/2ml/kg）を投与したこと、アセチルコリン、ヒスタミンの静脈注射が15、30、60、120分であったこと以外は実施例72と同様に経口投与による本発明の化合物の気道収縮に対する作用を求めた。結果は、表4に示す。本発明の化合物は何れも気管収縮を抑制する作用に優れ

ているにもかかわらず、血圧に与える影響が少ないことが判る。尚、血圧の降下値は120分のものであり、比較のテオフィリンの投与量は100mg/kgであった。更に、100mg/kgの投与量に於いて死亡例を認めず、従って、本発明の化合物の安全性は高いものと考えられる。

【0234】

【表4】

化合物	アセチルコリン	ヒスタミン	平均血圧下降
テオフィリン	55.3	86.3	24.75
化合物3	36.5	43.1	13.63
化合物5	53.7	38.9	14.81
化合物19	23.8	18.7	18.66
化合物20	83.6	91.2	34.40
化合物27	11.5	13.4	10.4
化合物37	58.2	57.4	19.1
化合物38	74.4	58.5	3.8
化合物87	64.8	79.5	29.1

フロントページの続き

(72)発明者 一ノ宮 聰
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 河津 幸雄
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 岸井 兼一
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 船山 宣夫
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 原田 真理子
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 種田 恭子
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 榎山 直樹
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 八尋 知朗
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 杉尾 真由美
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内